

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-301703

(43)Date of publication of application : 19.11.1996

(51)Int.Cl.

A01N 43/40

A01N 43/42

A01N 43/42

A01N 43/78

(21)Application number : 07-137217

(71)Applicant : OTSUKA CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 10.05.1995

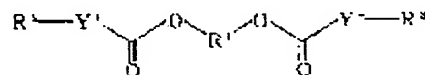
(72)Inventor : KOMA HIROKI

(54) QUATERNARY AMMONIUM COMPOUND HAVING ANTIMICROBIAL ACTIVITY

(57)Abstract:

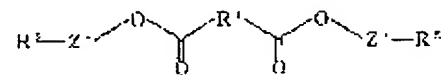
PURPOSE: To obtain a quaternary ammonium compound, useful as an excellent germicide, hardly influenced by inhibition of proteins, etc., capable of manifesting strong germicidal activities without deteriorating even within a low pH range and a wide germicidal spectrum, having high safety and decomposable after use.

CONSTITUTION: This quaternary ammonium salt compound of formula I (Y is pyridyl, quinolyl, isoquinolyl or thiazolyl; R1 is a 2-10C alkylene or alkenylene, R2 is a 6-18C alkyl bound to N in Y; X is an anion) and formula II (Z is pyridyl, quinolyl, isoquinolyl or thiazolyl; R2 is a 6-18C alkyl bound to N in Z) has antimicrobial activities. The compound of formula I is obtained by reacting an acid halide of the formula YCOCl with an alcohol of the formula HOR1OH and then reacting the resultant compound with an alkyl halide of the formula R2X. The compound of formula II is prepared by reacting an alcohol of the formula ZOH with an acid halide of the formula ClOCR1COCl and subsequently reacting the prepared compound with the alkyl halide of the formula R2X.



2 X

I



2 X

II

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 25.12.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 07.06.2005

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

JAN 10 2008

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (19) 【発行国】 日本国特許庁 (J P)
 (12) 【公報種別】 公開特許公報 (A)
 (11) 【公開番号】 特開平 8-301703
 (43) 【公開日】 平成 8 年 (1996) 11 月 19 日
 (54) 【発明の名称】 抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩化合物
 (51) 【国際特許分類第 6 版】

A01N 43/40 101

43/42 101

102

43/78

【F I】

A01N 43/40 101 E

43/42 101

102

43/78 C

【審査請求】 未請求

【請求項の数】 4

【出願形態】 F D

【全頁数】 14

(21) 【出願番号】 特願平 7-137217

(22) 【出願日】 平成 7 年 (1995) 5 月 10 日

(71) 【出願人】

【識別番号】 000206901

【氏名又は名称】 大塚化学株式会社

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区大手通 3 丁目 2 番 27 号

(72) 【発明者】

【氏名】 高麗 寛紀

【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町富吉 230 番地の 2

(74) 【代理人】

【弁理士】

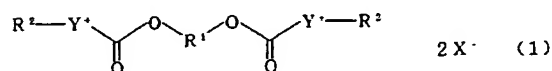
【氏名又は名称】 田村 巖

(57) 【要約】

【目的】 蛋白質等の阻害を受けにくく、pH の低い領域 (酸性側) でも低下しない強力な殺菌力と広い殺菌スペクトルを示し、安全性が高く、且つ、使用後に分解するという極めて優れた殺菌剤として有用な化合物を提供する。

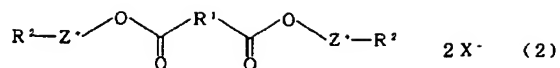
【構成】 一般式 (1) 及び (2) で表される抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩化合物及びその製造方法。

【化 1】



(式中、Y はピリジル基、キノリル基、イソキノリル基又はチアゾリル基を、R¹ は炭素数 2 ~ 10 のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、R² は Y の窒素原子に結合した炭素数 6 ~ 18 のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。X はアニオンを示す。)

【化 2】

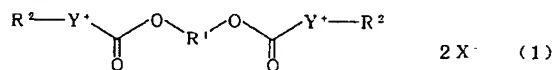


(式中、Zはピリジル基、キノリル基、イソキノリル基又はチアゾリル基を、 R^1 は炭素数2～10のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、 R^2 はYの窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。Xはアニオンを示す。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)で表される抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩化合物。

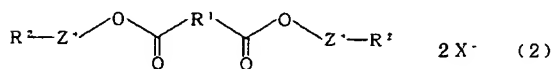
【化 1】



(式中、Yはピリジル基、キノリル基、イソキノリル基又はチアゾリル基を、 R^1 は炭素数2～10のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、 R^2 はYの窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。Xはアニオンを示す。)

【請求項2】 一般式(2)で表される抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩化合物。

【化 2】



(式中、Zはピリジル基、キノリル基、イソキノリル基又はチアゾリル基を、 R^1 は炭素数2～10のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、 R^2 はYの窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。Xはアニオンを示す。)

【請求項3】 一般式 $YCOCl$ (Yはピリジル基、キノリル基、イソキノリル基又はチアゾリル基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。)で表される酸ハライドと、一般式 HOR^1OH (R^1 は炭素数2～10のアルキレン基あるいはアルケニレン基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。)で表されるアルコールを反応させ、ついで一般式 R^2X (R^2 は炭素数6～18のアルキル基を示し、置換基を含んでいてもよい。Xはアニオンを示す。)で表されるアルキルハライドを反応させることを特徴とする一般式(1)で表される第四級アンモニウム塩化合物の製造方法。

【請求項4】 一般式 ZOH (Zはピリジル基、キノリル基、イソキノリル基又はチアゾリル基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。)で表されるアルコールと、一般式 $ClOCR^1COCl$ (R^1 は炭素数2～10のアルキレン基あるいはアルケニレン基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。)で表される酸ハライドを反応させ、ついで一般式 R^2X (R^2 は炭素数6～18のアルキル基を示し、置換基を含んでいてもよい。Xはアニオンを示す。)で表されるアルキルハライドを反応させることを特徴とする一般式(2)で表される第四級アンモニウム塩化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】 細菌等に抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩化合物は古くから知られ、現在も広く一般に用いられている。しかしながら、このような化合物は通常、殺菌力が糖質、蛋白質及び脂質などに拮抗され、殺菌力がpHの低い(酸性)領域では低下し且つ細胞芽胞に効果がない等の欠点がある。

【0003】

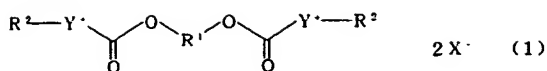
【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は蛋白質等の阻害を受けにくく、pHの低い領域(酸性側)でも低下しない強力な殺菌力と広い殺菌スペクトルを示し、安全性が高く、且つ、使用後に分解するという極めて優れた殺菌剤として有用な化合物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は一般式(1)及び(2)で表される抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩化合物及びその製造方法に係る。

【0005】

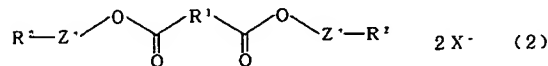
【化 3】



(式中、Yはピリジル基、キノリル基、イソキノリル基又はチアゾリル基を、R¹は炭素数2～10のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、R²はYの窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。Xはアニオンを示す。)

【0006】

【化 4】



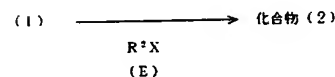
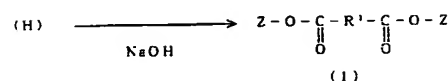
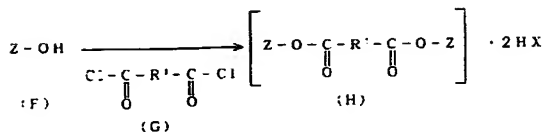
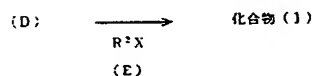
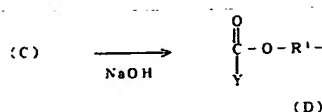
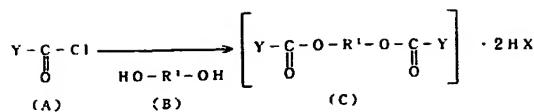
(式中、Zはピリジル基、キノリル基、イソキノリル基又はチアゾリル基を、R¹は炭素数2～10のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、R²はYの窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。Xはアニオンを示す。)

【0007】上記、一般式(1)及び(2)の化合物に於いて、R²の炭素数は6～18の範囲のものが用いられるが、殺菌力の観点から、8～14がより好ましい。尚アニオンについては特に限定されずBr⁻、Cl⁻、NO₃⁻、CH₃COO⁻、およびSO₄²⁻などを含む。尚アニオンについては製造工程中、原料として使用するR²XのXを適当に選択するか、或いは最終化合物を公知の方法でアニオン交換することによって所望のアニオンを選択できる。

【0008】次に本発明の第四級アンモニウム塩化合物の製造方法の一例を反応式で示すが、これに限定されるものではない。

【0009】

【化 5】



【0010】化合物(A)から(C)への反応は、まず、(A)を通常、化合物(B)に対して、約2.0～4.0倍モル、好ましくは約2.1～2.5倍モル反応させるのが良い。反応は有機溶媒中で行うのが好ましく、一般には約40～100℃の反応温度と約1～10時間の反応時間が好適である。反応生成物(C)は再結晶等の方法により精製することができる。次に、化合物(C)から(D)への反応は、まず、(C)を水に溶解した後、アルカリ性溶液でpH約10～12にて処理し、次に有機溶媒で抽出、乾燥及び濃縮することによって化合物

(D)を得ることができる。尚、アルカリ溶液としては約N/1000～N/10のNaOH水溶液が好適である。最後に化合物(D)から化合物(1)への反応は、(D)に対して化合物(E)を通常約2.0～4.0倍モル、好ましくは約2.5～3.0倍モル反応させるのが良い。反応は有機溶媒中で行うのが好ましく、一般に反応温度約50～100℃、反応時間約10～40時間が好適である。反応生成物(1)は再結晶等により精製することができる。化合物(F)から化合物(2)への反応も、上記、化合物(A)から化合物(1)への反応とほぼ同様に行うことができる。

【0011】本発明の第四級アンモニウム塩化合物を製造するために用いる酸ハライド化合物(A)としては、例えば、ピコリン酸、ニコチン酸、2-クロロニコチン酸、イソニコチン酸、2-ピリジン酢酸、2-キノリンカルボン酸、3-キノリンカルボン酸、4-キノリンカ

ルボン酸、8-キノリンカルボン酸、2-メチル-4-キノリンカルボン酸、4-メチル-2-キノリンカルボン酸、2-メチル-3-キノリンカルボン酸、2-フェニル-4-キノリンカルボン酸、2-メチル-3-フェノキシ-4-キノリンカルボン酸、1-イソキノリンカルボン酸、2-チアゾール-カルボン酸、4-メチル-2-チアゾール-カルボン酸、4-チアゾール-カルボン酸、4-2-3-(2-チアゾリル)-DL-アラニン及びその誘導体等と酸ハライド化剤、例えば、塩化ホスホリル、塩化チオニル、五塩化リン、三塩化リン等を常法により反応させて得られる酸ハライド化合物等が使用できる。次に、本発明の第四級アンモニウム塩化合物を製造するために用いるジオール化合物(B)としては、1,2-エタンジオール、1,3-プロパンジオール、1,4-ブタンジオール、1,5-ペンタンジオール、1,6-ヘキサンジオール、1,7-ヘプタンジオール、1,8-オクタンジオール、1,9-ノナンジオール、1,10-デカンジオール、2-ブテン-1,4-ジオール、3-ヘキセン-2,5-ジオール等及びその誘導体等が使用できる。

【0012】本発明において化合物(E)としては臭化n-ヘキシル、臭化n-ヘプチル、臭化n-オクチル、臭化sec-オクチル、臭化デシル、臭化ウンデシル、臭化n-テトラデシル、臭化ヘキサデシル、臭化オクタデシル、塩化n-オクチル、塩化n-デシル、塩化n-ウンデシル、塩化n-ヘキサデシル、塩化n-オクタデシル、沃化n-オクチル等を挙げることができる。

【0013】次に、本発明の第四級アンモニウム塩化合物を製造するために用いる化合物(F)としては、2-ヒドロキシピリジン、3-ヒドロキシピリジン、4-ヒドロキシピリジン、6-ヒドロキシ-2-アミノピリジン、3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン、4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン、2-ピリジンメタノール、3-ピリジンメタノール、4-ピリジンメタノール、3-ピリジンプロパノール、2-ヒドロキシキノリン、4-ヒドロキシキノリン、8-ヒドロキシキノリン、4-メチル-2-ヒドロキシキノリン、2-メチル-4-ヒドロキシキノリン、6-メチル-8-アミノ-5-ヒドロキシキノリン、1-ヒドロキシイソキノリン、2-ヒドロキシチアゾール、2-ヒドロキシ-4-メチルチアゾール、2-アミノ-4-ヒドロキシチアゾール、4-メチル-5-チアゾールエタノール及びその誘導体等を用いることができる。次に、本発明の第四級アンモニウ

ム塩化合物を製造するために用いる化合物(G)としては、1,2-エタンジカルボン酸、1,3-プロパンジカルボン酸、1,4-ブタンジカルボン酸、1,5-ペンタンジカルボン酸、1,6-ヘキサンジカルボン酸、1,7-ヘプタンジカルボン酸、1,8-オクタンジカルボン酸、1,9-ノナンジカルボン酸、1,10-デカンジカルボン酸、マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、メサコン酸、グルタコン酸、ムコン酸等及びその誘導体等と酸ハライド化剤を常法により反応させた酸ジハライドが使用できる。

【0014】本発明の第四級アンモニウム塩化合物について、種々の細菌に対する殺菌試験を実施したところ、従来の市販第四級アンモニウム塩等に比べて、1/10~1/100の最小殺菌濃度を示し、かつ、広い殺菌スペクトルを持っていることがわかった。従って、従来の市販殺菌剤の1/10~1/100の濃度の使用量で、従来の殺菌剤と同等の殺菌効果が期待できるので、経済的で、人体に対する安全性も一段と向上する。本発明の第四級アンモニウム塩化合物の殺菌力は、従来の市販第四級アンモニウム塩等に比べて、蛋白質等の障害を受けにくく、pHの低い領域(酸性側)でも低下せずかつ、使用後に分解し、活性汚泥に負荷を与えないという、極めて優れた効果がある。

【0015】

【実施例】次に、本発明を実施例等により説明する。
実施例1 化合物IN2、12の合成 イソニコチン酸 24.6g (0.20mole) と、チオニルクロライド 166.3g (1.40mole) を攪拌下、80℃で1時間、反応させた後、過剰のチオニルクロライドを減圧、除去したところ、白色ペースト状のイソニコチン酸クロライド塩酸塩(A-1と略す) 33.8g (0.19mole) が得られた。イソニコチン酸に対するA-1の収率95.0%。
次いで、98%エチレングリコール(B-1と略す) 4.8g (0.076mole) をクロロホルム100mlに溶解し、この溶液に、A-1、33.8g (0.19mole) をクロロホルム100mlに溶解した溶液を加え、50℃で4時間反応させた後、濾別、水/エチルアルコール=5/95混合溶媒で再結晶、減圧乾燥したところ、白色結晶の化合物(C-1と略す) が24.2g (0.070mole) 得られた。B-1に対するC-1の収率92.1%。

【0016】次に、C-1、24.2g (0.070mole) を水100mlに溶解し、これに0.001N NaOH水溶液を滴下してpH11に調整した後、ジエチル

エーテル 300ml を加えて抽出した。エーテル層を分液した後、更にジエチルエーテル 300ml を加えて抽出した。本操作をもう一度繰り返し、合計 3 回抽出した。エーテル層の合計 900ml にモレキュラーシーブ 3A 1/16、200g を加え、一昼夜放置、乾燥後、濾過、濾液を濃縮したところ、薄いピンク色の粉末状物 (D-1 と略す) 18.8g (0.069mole) が得られた。C-1 に対する D-1 の収率 98.6%。最後に D-1、18.8g (0.069mole) をイソプロピルアルコール (IPA) 100ml に溶解後、97%ラウリルブロマイド (E-1 と略す) 43.0g (0.173mole) を IPA、100ml に溶解した溶液を滴下しつつ、83℃ で 25 時間反応させた後、室温まで反応混合物を冷却、生じた白色沈殿物を濾別、エチルアルコールで再結晶、減圧乾燥、薄い黄色粉末状の最終化合物 (IN2, 12 と略す) 48.5g (0.063mole) を得た。D-1 に対する IN2, 12 の収率 91.3%。B-1 に対する IN2, 12 の収率 82.9%。分析結果を以下に示す。

【0017】¹H-NMR (CD₃COCD₃) : IN2, 120.85 (t, 6H), 1.21~1.40 (m, 32H), 1.30~1.45 (m, 4H), 2.00~2.25 (m, 4H), 3.50~3.65 (t, 4H), 4.75~4.85 (t, 4H), 8.45~8.65 (d, 4H), 9.20~9.35 (d, 4H)

元素分析: IN2, 12

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	59.03	59.24
H	8.11	8.05
N	3.70	3.64

表 1 に化学構造式、表 3 に収率等の一覧表を示す。

【0018】実施例 2 化合物 IN6, 12 の合成実施例 1 の A-1 から C-1 への反応で、B-1 に代えて、98%, 1,6-ヘキサンジオール (B-2 と略す) 9.2g (0.076mole) を用いる他は、実施例 1 と同様に処理し、白色粉末状の最終化合物 (IN6, 12 と略す) 51.2g (0.062mole) を得た。B-2 に対する IN6, 12 の収率 81.6%。分析結果を以下に示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : IN6, 120.84 (t, 6H), 1.20~1.40 (m, 32H), 1.30~1.50 (m, 8H), 1.40~1.65 (m, 4H), 1.95~2.20 (m, 4H), 3.50~3.60 (t, 4H), 4.70~4.80 (t, 4H), 8.45~8.60 (d, 4H), 9.18~9.30 (d,

4H)

元素分析: IN6, 12

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	59.93	60.98
H	8.31	8.47
N	3.40	3.39

【0019】実施例 3 化合物 IN10, 12 の合成実施例 1 の A-1 から C-1 への反応で、B-1 に代えて、98%, 1,10-デカンジオール (B-3 と略す) 13.5g (0.076mole) を用いる他は、実施例 1 と同様に処理し、白色粉末状の最終化合物 (IN10, 12 と略す) 52.9g (0.060mole) を得た。B-3 に対する IN10, 12 の収率 78.9%。分析結果を以下に示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : IN10, 120.85 (t, 6H), 1.22~1.40 (m, 32H), 1.30~1.55 (m, 18H), 1.40~1.65 (m, 4H), 1.95~2.25 (m, 4H), 3.50~3.60 (t, 4H), 4.70~4.80 (t, 4H), 8.45~8.60 (d, 4H), 9.18~9.35 (d, 4H)

元素分析: IN10, 12

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	61.93	62.55
H	8.66	8.84
N	3.09	3.17

【0020】実施例 4 化合物 NA6, 6 の合成実施例 1 のイソニコチン酸に代えてニコチン酸 24.6g (0.20mole) を、B-1 に代えて B-2、9.2g (0.076mole) を、E-1 に代えて 97%ヘキシルクロライド (E-4 と略す) 21.6g (0.173mole) を用いる他は、実施例 1 と同様に処理し、白色粉末状の最終化合物 (NA6, 6 と略す) 42.5g (0.065mole) を得た。B-2 に対する NA6, 6 の収率 85.5%。分析結果を以下に示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : NA6, 60.84 (t, 6H), 1.20~1.40 (m, 8H), 1.30~1.50 (m, 8H), 1.40~1.65 (m, 4H), 1.95~2.20 (m, 4H), 3.50~3.60 (t, 4H), 4.70~4.80 (t, 4H), 7.50~7.80 (m, 2H), 8.20~8.50 (m, 2H), 8.80~9.00 (m, 2H), 9.10~9.

20 (m, 2H)

元素分析: NA6, 6

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	55.13	55.07
H	7.26	7.04
N	4.09	4.28

【0021】実施例5及び6化合物NA6, 12及びNA6, 18の合成実施例4のE-4に代えてラウリルクロライド (E-5と略す) 35.5g (0.173mole) 及びオクタデシルクロライド (E-6と略す) 50.0g (0.173mole) を用いる他は、実施例4と同様に処理し、白色粉末状の最終化合物 (それぞれNA6, 12及びNA6, 18と略す) 44.3g (0.060mole) 及び48.5g (0.059mole) を得た。B-2に対するNA6, 12及びNA6, 18の収率79.0%及び77.8%。分析結果を以下に示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : NA6, 120.84 (t, 6H), 1.20~1.40 (m, 8H), 1.30~1.60 (m, 32H), 1.45~1.70 (m, 4H), 1.95~2.20 (m, 4H), 3.50~3.60 (t, 4H), 4.70~4.80 (t, 4H), 7.50~7.80 (m, 2H), 8.20~8.50 (m, 2H), 8.80~9.00 (m, 2H), 9.10~9.20 (m, 2H)

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : NA6, 180.84 (t, 6H), 1.20~1.40 (m, 8H), 1.30~1.70 (m, 44H), 1.40~1.75 (m, 4H), 2.00~2.20 (m, 4H), 3.50~3.60 (t, 4H), 4.70~4.80 (t, 4H), 7.50~7.80 (m, 2H), 8.20~8.50 (m, 2H), 8.80~9.00 (m, 2H), 9.10~9.20 (m, 2H)

元素分析: NA6, 12

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	68.33	68.32
H	9.28	9.49
N	3.58	3.80

元素分析: NA6, 18

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	78.67	78.86
H	11.21	11.44
N	3.50	3.41

【0022】実施例7~9化合物QC6, 12, IC6, 12及びTA6, 12の合成実施例2のイソニコチン酸に代えて97%, 4-キノリンカルボン酸35.7g (0.20mole)、97%, 1-イソキノリンカルボン酸35.7g (0.20mole) 及び98%, 3-(2-チアゾリル)-DL-アラニン35.1g (0.20mole) を用いる他は、実施例2と同様に処理し、白色粉末状の最終化合物 (それぞれQC6, 12, IC6, 12及びTA6, 12と略す) 46.3g (0.050mole)、43.7g (0.047mole) 及び44.4g (0.048mole) を得た。B-2に対するQC6, 12, IC6, 12及びTA6, 12の収率69.9%, 66.0%及び63.2%。分析結果を以下に示す。

【0023】¹H-NMR (CD₃COCD₃) : QC6, 120.84 (t, 6H), 1.20~1.40 (m, 32H), 1.30~1.50 (m, 8H), 1.40~1.65 (m, 4H), 1.95~2.20 (m, 4H), 3.50~3.60 (t, 4H), 4.70~4.80 (t, 4H), 7.50~8.25 (m, 8H), 8.60~9.10 (m, 4H)

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : IC6, 120.84 (t, 6H), 1.20~1.40 (m, 32H), 1.30~1.50 (m, 8H), 1.40~1.65 (m, 4H), 1.95~2.20 (m, 4H), 3.50~3.60 (t, 4H), 4.70~4.80 (t, 4H), 7.50~8.40 (m, 8H), 8.60~8.90 (m, 4H)

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : TA6, 120.84 (t, 6H), 1.20~1.40 (m, 32H), 1.30~1.50 (m, 8H), 1.40~1.65 (m, 4H), 1.95~2.20 (m, 4H), 2.40~2.60 (m, 2H), 2.80~3.40 (m, 3H), 3.50~3.60 (t, 4H), 4.70~4.80 (t, 4H), 7.30~7.50 (m, 2H), 7.80~8.10 (m, 2H)

【0024】

元素分析: QC6, 12

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	65.00	64.76
H	8.12	7.99
N	3.14	3.02

元素分析: IC6, 12

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	65.00	65.13
H	8.12	8.20
N	3.14	3.12

元素分析: TA6, 12

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	54.69	54.52
H	7.96	8.00
N	3.10	3.03

【0025】実施例10化合物PP4, 12の合成9%, 3-ピリジンプロパノール (F-9と略す) 26.3g (0.190mole) をベンゼン200mlに溶解し、この溶液に98%, アジポイルクロライド (G-9と略す) 14.2g (0.076mole) を攪拌下、25℃、1時間かけて滴下した。更に80℃で3時間、還流させた後、濾別、水/エタノール=5/95混合溶媒で再結晶、真空乾燥したところ白色結晶の化合物 (H-9と略す) が32.7g (0.071mole) 得られた。G-9に対するH-9の収率94.0%。次にH-9, 32.7g (0.071mole) を水100mlに溶解し、これにN/1000 NaOH水溶液を滴下、pH11に調整後、ジエチルエーテル300mlで3回抽出した。モレキュラーシーブで乾燥後、濾別、濾液を濃縮し、薄い黄色溶液 (I-9と略す) 26.8g (0.069mole) を得た。H-9に対するI-9の収率97.7%。

【0026】最後に、I-9、26.8g (0.069mole) をイソプロピルアルコール (IPA) 100mlに溶解後、E-1, 43.0g (0.173mole) をIPA、100mlに溶解した溶液を滴下しつつ、83℃で29時間反応させた。反応終了後、室温まで反応混合物を冷却、生じた白色沈殿物を濾別、酢酸エチル/エチルアルコール=95/5混合溶媒で再結晶、減圧乾燥、白色粉末状の最終化合物 (PP4, 12と略す) 40.6g (0.064mole) を得た。I-9に対するPP4, 12の収率92.5%。G-9に対するPP4, 12の収率84.2%。分析結果を以下に示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : PP4, 12 0.85

~0.95 (t, 6H), 1.20~1.50 (m, 32H), 1.30~1.60 (m, 4H), 1.50~1.70 (m, 4H), 1.80~2.00 (m, 4H), 2.30~2.40 (m, 4H), 2.50~2.60 (m, 4H), 3.30~3.50 (t, 4H), 4.30~4.40 (t, 4H), 4.45~4.55 (t, 4H), 7.50~7.60 (m, 2H), 8.30~8.40 (m, 2H), 8.80~9.00 (m, 2H), 9.10~9.20 (d, 2H)

元素分析: PP4, 12

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	62.39	62.50
H	8.75	8.61
N	3.23	3.17

表2に化学構造式、表3に収率等の一覧表を示す。

【0027】実施例11~13化合物HQ4, 12, IQ4, 12及びMT4, 12の合成実施例10に於いてF-9に代えて98%, 4-ヒドロキシキノリン28.1g (0.190mole), 98%, 1-イソヒドロキシキノリン28.1g (0.190mole) 及び98%, 4-メチル-5-チアゾールエタノール27.7g (0.190mole) を用いる他は実施例10と同様に処理し、白色粉末状の最終化合物 (それぞれHQ4, 12, IQ4, 12及びMT4, 12と略す) 54.9g (0.062mole)、46.5g (0.052mole) 及び49.5g (0.056mole) を得た。分析結果を以下に示す。

【0028】¹H-NMR (CD₃COCD₃) : HQ4, 12 0.85~0.95 (t, 6H), 1.20~1.50 (m, 32H), 1.30~1.60 (m, 4H), 1.50~1.70 (m, 4H), 1.80~2.00 (m, 4H), 2.30~2.40 (m, 4H), 4.50~4.60 (t, 4H), 6.90~7.10 (d, 4H), 7.20~8.00 (m, 4H), 8.50~8.70 (d, 4H)

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : IQ4, 12 0.85~0.95 (t, 6H), 1.20~1.50 (m, 32H), 1.30~1.60 (m, 4H), 1.50~1.70 (m, 4H), 1.80~2.00 (m, 4H), 2.30~2.40 (m, 4H), 4.50~4.60 (t, 4H), 7.40~8.10 (m, 4H), 8.20~8.60 (m, 4H), 8.70~9.00 (m, 4H)

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : MT4, 12 0.85~0.95 (t, 6H), 1.20~1.50 (m, 32

H), 1.30~1.60 (m, 4H), 1.50~1.70 (m, 4H), 1.80~2.00 (m, 4H), 2.30~2.40 (m, 4H), 2.55~2.60 (s, 6H), 3.30~3.50 (t, 4H), 4.30~4.40 (t, 4H), 4.50~4.60 (t, 4H), 9.95~10.00 (s, 2H)

【0029】

元素分析: HQ4, 12

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	59.47	59.25
H	7.70	7.63
N	3.05	3.14

元素分析: IQ4, 12

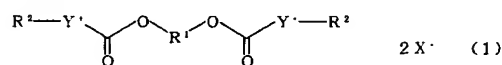
	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	59.47	59.45
H	7.70	7.99
N	3.05	2.89

元素分析: MT4, 12

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	59.30	59.25
H	7.44	7.63
N	2.99	3.14

【0030】

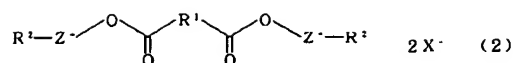
【表1】



実施例	Y	R ¹	R ²	X	(1)の略称
1		-(CH ₂) ₂ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	IN2, 12
2		-(CH ₂) ₂ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	IN6, 12
3		-(CH ₂) ₂ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	IN10, 12
4		-(CH ₂) ₄ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Cl	NA6, 6
5		-(CH ₂) ₄ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Cl	NA6, 12
6		-(CH ₂) ₄ -	-C ₁₈ H ₃₇ -	Cl	NA6, 18
7		-(CH ₂) ₄ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	QC6, 12
8		-(CH ₂) ₄ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	IC6, 12
9		-(CH ₂) ₄ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	TA6, 12

【0031】

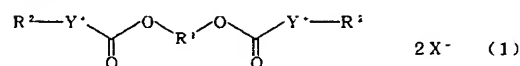
【表2】



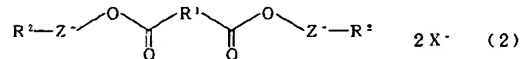
実施例	Y	R ¹	R ²	X	(2)の略称
10		-(CH ₂) ₄ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	PP4, 12
11		-(CH ₂) ₄ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	HQ4, 12
12		-(CH ₂) ₄ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	IQ4, 12
13		-(CH ₂) ₄ -	-C ₁₂ H ₂₅ -	Br	MT4, 12

【0032】

【表3】



実施例	(1)の略称	分子量	(1)の収量 g (mole)	Bに対する (1)の収率%
1	IN2, 12	770.5	48.5 (0.063)	82.9
2	IN6, 12	826.5	51.2 (0.062)	81.6
3	IN10, 12	882.5	52.9 (0.060)	78.9
4	NA6, 6	653.7	42.5 (0.065)	85.5
5	NA6, 12	737.7	44.3 (0.060)	79.0
6	NA6, 18	821.7	48.5 (0.059)	77.8
7	QC6, 12	926.5	46.3 (0.050)	69.9
8	IC6, 12	926.5	43.7 (0.047)	66.0
9	TA6, 12	924.5	44.4 (0.048)	63.2



実施例	(2)の略称	分子量	(2)の収量 g (mole)	Gに対する (2)の収率%
10	PP4, 12	883.2	56.5 (0.064)	84.2
11	HQ4, 12	891.2	54.9 (0.062)	81.0
12	IQ4, 12	891.2	46.5 (0.052)	68.1
13	MT4, 12	889.2	49.5 (0.056)	73.3

【0033】比較例1及び2 BAC及びBIGベンザルコニウムクロライド (BACと略す)、1,6-ジ(N-p-クロロフェニルピグアナイド) ヘキサンジグルコネート (BIGと略す)をそれぞれ比較例として以下の試験に用いた。

【0034】試験例1 最小殺菌濃度 (MBC) の測定
無菌蒸留水に殺菌剤 (表1及び2の13化合物並びに比較例の2化合物)を溶解後、メスフラスコに移し2,000 ppm (μg/ml) となるよう希釈し、これを殺菌剤原液とした。次に、この殺菌剤原液を、無菌蒸留水で2倍の段階希釈、15回繰り返し、これを殺菌剤希釈液とし

た。一方、NB（栄養）培地で18時間前培養した供試菌16菌株（表4）を 10^6 Cells/mlとなるように無菌蒸留水で希釈し、これを菌体懸濁液とした。次に、殺菌剤希釈液1mlと菌体懸濁液1mlを混合し合計2mlの試験溶液とし、これを37℃で10分間、接触（振盪）させ、殺菌試験を行った。殺菌試験後、試験溶液から0.1mlを3回採取し、それぞれNB培地中に接種した。接種後、24時間、37℃で静置培養し、供試菌の増殖の有無を濁度で判定しMBCとした。結果を表5～6に示す。

【0035】試験例2 殺菌剤に対する蛋白質の阻害試験殺菌剤として表1及び2より2, 5, 7, 9及び11, 並びに比較例1及び2の合計7化合物を用い、表4のNo. 1, 8及び14の3菌株に対する蛋白質存在下の殺菌作用に及ぼす影響を調べた。先ず殺菌剤希釈液1mlに無菌蒸留水0.5mlまたはオートクレーブにて滅菌済みの8%乾燥酵母懸濁液0.5mlを加えて、試験例1に準じて30℃で1時間（140 strokes/min）で殺菌試験を行った。殺菌試験後、その試験液の一部を採取してNB培地にて24時間、37℃で培養し、濁度にて菌の増殖の有無を判定しMBCを求め、殺菌剤に対する蛋白質の影響を調べた。結果を表7に示した。

【0036】試験例3 殺菌力に対するpHの影響殺菌剤として表1及び2より2, 5, 7, 9及び11並びに比較例1及び2の合計7化合物を用い、表4のNo. 8、Escherichia coli K12 OUT 8401に対する、pH4.0, 7.0及び9.0での殺菌力への影響を調べた。先ず磷酸緩衝液でpH4.5（M/15, KH_2PO_4 , 10.0ml）, pH7.0（M/15, KH_2PO_4 , 4.0ml : M/15, Na_2HPO_4 , 6.0ml）及びpH8.5（M/15, KH_2PO_4 , 0.2ml : M/15, Na_2HPO_4 , 9.7ml）を調製し、試験例1に準じて、37℃で10分間、殺菌試験を行った後、NB培地中に接種し、24時間、37℃で培養、増殖の有無でMBC判定した。結果を表8に示した。

【0037】試験例4 殺菌剤の分解性試験殺菌剤使用后、どの程度、環境中で自然分解を受けるかを試験する為に、殺菌剤として表1及び2より2, 5, 7, 9及び11並びに比較例1及び2の合計7化合物を選び、これらをpH8.0の水溶液中で虐待、虐待後の殺菌剤の分解性の程度をEscherichia coli K12 OUT 8401に対する殺菌力で示した。即ち、殺菌力が低下すれば殺菌剤の分解が進んでいるものと考えた。試験方法としては、pH8.0（M/15, KH_2PO_4 , 5ml : M/1

5, Na_2HPO_4 , 9.5ml）100mlを調製し、上記殺菌剤それぞれ1.0gずつ加え、各1%濃度とし、25℃、2時間、攪拌（虐待）した。虐待後、濾別、真空乾燥し、試験例1に準じて、殺菌試験を行いMBCを求めた。結果を表9に示す。

【0038】

【表4】

最小殺菌濃度（MBC）用供試菌 No. 供試菌 1 Pseudomonas aeruginosa ATCC 27583 2 Pseudomonas aeruginosa ATCC 10145 3 Pseudomonas aeruginosa IFO 3080 4 Klebsiella pneumoniae ATCC 4352 5 Klebsiella pneumoniae ATCC 13883 6 Proteus rettgeri NIH 96 7 Proteus mirabilis IFO 3849 8 Escherichia coli K12 OUT 8401 9 Escherichia coli K12 W3110 10 Escherichia coli NIHJ-JC2 11 Bacillus subtilis IFO 3134 12 Bacillus subtilis ATCC 6633 13 Bacillus subtilis var. niger OUT 4380 14 Staphylococcus aureus IFO 12732 15 Micrococcus luteus IFO 12708 16 Staphylococcus aureus NIHJ-JC1 (209P)

【0039】

【表5】

最小殺菌濃度（MBC）試験の結果					（単位 $\mu\text{g/ml}$ ）			
菌株	実 施 例							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	31.2	15.6	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2
2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
4	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
5	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
6	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5
7	3.9	3.9	3.9	3.9	1.0	3.9	3.9	3.9
8	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	1.0	3.9
10	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0
11	1.0	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
12	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	0.5	0.5	<0.06
13	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	0.5
14	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5	2.0
15	1.0	15.6	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0
16	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5

【0040】

【表6】

最小殺菌濃度 (MBC) 試験の結果 (単位 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

菌 株	実 施 例					比 較 例	
	9	10	11	12	13	1	2
1	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2	62.5	31.2
2	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	62.5	31.2
3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	125.0	500.0
4	2.0	3.9	2.0	3.9	3.9	15.6	500.0
5	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	15.6	62.5
6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	31.2	500.0
7	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	31.2	125.0
8	2.0	0.5	2.0	0.5	2.0	31.2	62.5
9	3.9	3.9	3.9	3.9	7.8	125.0	250.0
10	0.5	1.0	0.5	1.0	1.0	3.9	3.9
11	0.5	1.0	0.5	1.0	1.0	62.5	125.0
12	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	125.0	250.0
13	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.06	31.2	7.8
14	1.0	3.9	1.0	3.9	1.0	2.0	1.0
15	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	250.0	500.0
16	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	3.9	3.9

【0044】

【発明の効果】本発明によれば蛋白質等の阻害を受けにくく、pHの低い領域（酸性側）でも低下しない強力な殺菌力と広い殺菌スペクトルを示し、安全性が高く、且つ、使用後に分解するという極めて優れた殺菌剤として有用な化合物を提供することができる。

【0041】

【表7】

殺菌剤の殺菌力に対する蛋白質（酵母）共存による阻害 (単位 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

菌 株	実 施 例							
	2		5		7		9	
	酵母 無添加	酵母 2 %添加	酵母 無添加	酵母 2 %添加	酵母 無添加	酵母 2 %添加	酵母 無添加	酵母 2 %添加
1	15.6	15.6	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2
8	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
14	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0	0.5

菌 株	実 施 例		比 較 例			
	11		1		2	
	酵母 無添加	酵母 2 %添加	酵母 無添加	酵母 2 %添加	酵母 無添加	酵母 2 %添加
1	31.2	31.2	62.5	250.0	31.2	250.0
8	2.0	2.0	31.2	125.0	62.5	250.0
14	1.0	0.5	2.0	125.0	1.0	125.0

【0042】

【表8】

殺菌剤に対するpHの影響 (単位 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

	実 施 例					比 較 例	
	2	5	7	9	11	1	2
pH 4.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	250.0	500.0
pH 7.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	50.0	100.0
pH 8.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	25.0	45.0

【0043】

【表9】

殺菌剤に対する分解性試験の結果 (単位 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

	実 施 例					比 較 例	
	2	5	7	9	11	1	2
虐待前	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	31.2	62.5
虐待後	>500.0	>500.0	>500.0	>500.0	>500.0	31.2	62.5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)